



REC'D 22 MAR 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Best Available Copy

Fait à Paris, le 05 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

INPI

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 0 W / 210502

REMISSÉ DES DÉPÔTS
DATE 06 JAN 2003

LIEU 69 INPI LYON

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI

0300197

- 9 JAN. 2003

Vos références pour ce dossier
(facultatif) G52-B-19758 FR

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAURENT & CHARRAS
20 Rue Louis Chirpaz
B.P. 32
69131 ECULLY Cédex

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITION COSMETIQUE A BASE DE CIRSIMARINE

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale ☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

GATTEFOSSE S.A.

Prénoms

Forme juridique

Société Anonyme

N° SIREN

13 89 518 690 01

Code APE-NAF

B.P. 603

Domicile
ou
siège

Rue

Code postal et ville

16 918 014 SAINT PRIEST Cédex

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

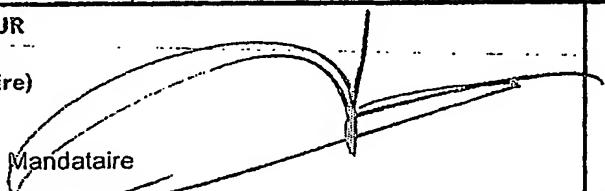
Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES FICHES
DATE **06 JAN 2003**
LIEU **69 INPI LYON**
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI **0300197**

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (à remplir)			
Nom	VUILLERMOZ		
Prénom	Bruno		
Cabinet ou Société	Cabinet LAURENT & CHARRAS		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	92-2047		
Adresse	Rue	20 Rue Louis Chirpaz B.P. 32	
	Code postal et ville	[6 9 1 3 1] ECULLY Cédex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  Bruno VUILLERMOZ, Mandataire	

COMPOSITION COSMETIQUE A BASE DE CIRSIMARINE

L'invention concerne une composition cosmétique à base de cirsimarine ou
5 dérivés de cirsimarine, destinée en particulier, au traitement cosmétique de la cellulite.

Le tissu adipeux est constitué de cellules dénommées adipocytes, dont
l'essentiel de l'espace cellulaire est occupé par des triglycérides. La quantité de
10 triglycérides contenue dans un organisme dépend à la fois de la taille et du nombre
des adipocytes. En d'autres termes, l'hypertrophie des cellules adipeuses
(augmentation de la taille) et l'hyperplasie de ces cellules (augmentation du
nombre) sont des paramètres importants témoignant d'une augmentation de la
masse grasseuse. In vivo, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules adipeuses
15 sont des mécanismes intimement imbriqués. On a démontré que l'augmentation du
nombre des adipocytes est d'abord précédée par une augmentation de la taille des
adipocytes jusqu'à un seuil critique, qui déclenche le recrutement de nouvelles
cellules adipeuses. Pour le traitement de la cellulite par voie cutanée, la maîtrise du
seul paramètre de taille est suffisante. En effet, les adipocytes sous-cutanés sont
20 situés dans des chambres grasseuses délimitées par du tissu conjonctif. Lorsque la
taille des adipocytes augmente, les chambres grasseuses se déforment et des
tensions s'exercent sur le tissu conjonctif les délimitant. Ces tensions font
apparaître, à la surface de la peau, un plissement en aspect de peau d'orange
caractéristique de la cellulite. De ce constat, il ressort qu'une solution pour traiter le
25 phénomène de cellulite est de diminuer la taille des adipocytes. Pour ce faire, il est
nécessaire de cataboliser, c'est-à-dire de dégrader, les triglycérides contenus dans
les adipocytes, phénomène dénommé "lipolyse".

La régulation de la lipolyse dans les adipocytes est un phénomène
30 particulièrement complexe illustré schématiquement sur la figure 1.

Les principaux agents lipolytiques présents dans l'organisme sont des neurotransmetteurs du type catécholamines, respectivement l'adrénaline et la noradrénaline, ~~neuro-transmetteurs du système nerveux sympathique.~~ Ces catécholamines agissent sur plusieurs types de récepteurs, essentiellement les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs α -adrénergiques présents dans le milieu extracellulaire à la surface de la membrane des adipocytes.

L'adénylate cyclase joue un rôle important dans la régulation de la lipolyse. Lorsqu'elle est activée, l'adénylate cyclase dégrade l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), laquelle transforme ensuite une protéine kinase A inactive en protéine A phosphorylée active, hydrolysant les triglycérides en di, puis mono glycérides. En d'autres termes, plus la concentration intracellulaire en AMPc est importante, plus la lipolyse est active. Cela signifie donc que pour stimuler la lipolyse, il est nécessaire d'augmenter la concentration intracellulaire en AMPc. Or, cette concentration fait l'objet de plusieurs régulations.

Tout d'abord, l'AMPc est dégradée en permanence par une phosphodiesterase activée par l'insuline (agent anti-lipolytique) en 5'-AMP, lequel est à son tour dégradé en adénosine. Parallèlement, l'adénosine peut quitter la cellule vers le milieu extracellulaire où elle se fixe sur des récepteurs membranaires à l'adénosine de type A1, couplés eux-mêmes à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G inhibitrice. En d'autres termes, l'adénosine a un effet inhibiteur sur l'activité de l'adénylate cyclase, et donc de la lipolyse. Cela signifie donc que la lipolyse est inhibée en permanence et que lorsque l'on stimule la lipolyse par des agents stimulants, on stimule en réalité un système qui est inhibé en permanence.

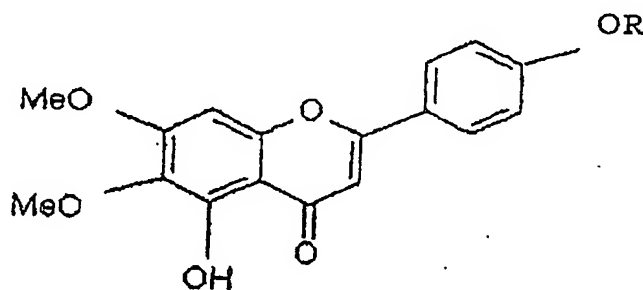
Aussi, l'idée du Demandeur est, non pas de stimuler directement la lipolyse, mais de lever l'inhibition permanente qui s'exerce sur la lipolyse en bloquant les récepteurs adénosine A1, présents à la surface des adipocytes.

La caféine et la théophylline sont des molécules rapportées pour être des antagonistes des récepteurs adénosine A1, la caféine étant connue pour son activité lipolytique.

5 Toutefois, la difficulté à laquelle s'est trouvé confronté le Demandeur est que toutes les molécules présentant des propriétés antagonistes des récepteurs A1 n'ont pas une activité lipolytique telle qu'on puisse en envisager une application cosmétique. En témoignent ainsi les documents NOGOWSKI "*Genistein-Induced*
 10 *Changes in lipid metabolism of ovariectomized rats*", Annals of Nutrition and Metabolism, 42(1-2): 360-366 et JACOBSON "*Interactions of flavones and other phytochemicals with adenosine receptors*", Adv. Exp. Med. Biol., 505: 163-171, dans lesquels il est indiqué que la génistéine, molécule appartenant à la famille des flavonoïdes, identifiée comme antagoniste des récepteurs A1, avait une activité lipolytique négligeable.

15 Le problème que se propose de résoudre l'invention est de rechercher une molécule antagoniste des récepteurs A1 qui ait un effet lipolytique amélioré par rapport à des molécules connues, telles que notamment la caféine.

20 Dans le cadre de sa recherche, le Demandeur a découvert que la molécule de formule suivante :



avec R=Glucose, H était capable, à des doses très faibles, de lever l'inhibition permanente s'exerçant sur la lipolyse.

Lorsque le radical R est un glucose, la molécule utilisée dans l'invention correspond à la cirsimarine.

La cirsimarine est un flavonoïde appartenant à la classe des flavones. C'est
5 une flavone glycosilé dont la formule brute est $C_{23}H_{24}O_{11}$ correspondant au numéro CAS 13020-19-04. Elle est connue également sous les dénominations :

- 5-hydroxy-6,7-diméthoxyflavone 4'-O-glucoside,
- 5-hydroxyapigenine 6,7-diméthyl éther 4' glycoside,
- Scutellareine 6,7-diméthyl éther 4'-O-glucoside,
- 10 - Cirsitakaoside,
- Cirsimaritrine 4'-O-glucoside.

La cirsimarine se trouve à l'état naturel dans un nombre très limité de plantes. On en trouve notamment dans *Teucrium arduini* (famille des Lamiacées),
15 *Clerodendrum mandarinorum* (famille des Verbenacées), *Scoparia dulcis* (famille des Scrophulariacées), *Cirsium maritimum* (famille des Compositae) et *Cirsium pendulum*. Une plante plus répandue dans laquelle on retrouve la cirsimarine est une herbe rampante dénommée *Microtea debilis* appartenant à la famille des Phytolaccacées, herbe annuelle originaire d'Amérique du Sud. Cette
20 herbe est connue pour son utilisation en médecine traditionnelle sous forme de poudre de plante séchée, administrée par voie orale pour soigner les protéinuries.

A ce propos, le document "*Adenosine-1 Active Ligands: Cirsimarin, a Flavone Glycoside from Microtea debilis*", John A. Hasrat, Luc Pieters, Magda
25 Claeys, Arnold Vlietinck, *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 638-641 met en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs A1 de la cirsimarine et explique que l'effet sur la protéinurie de cette molécule est due à l'interaction de la cirsimarine avec les récepteurs A1, présents à la surface des cellules rénales. Rien dans ce document n'indique la possible utilisation de cette molécule dans une composition destinée à
30 activer la lipolyse.

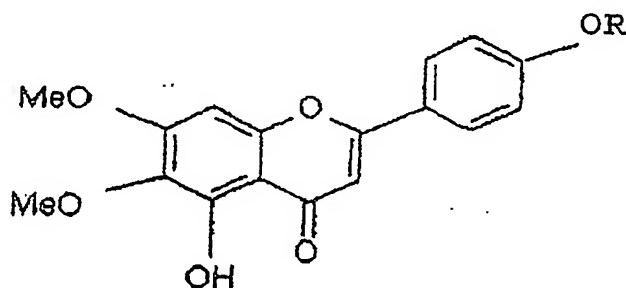
Or, le Demandeur a mis en évidence cette propriété, le mécanisme probable d'action de la cirsimarine correspondant au blocage des récepteurs A1, présents à la surface des adipocytes.

5 Lorsque le radical R est un atome d'hydrogène, la molécule utilisée dans l'invention correspond à la cirsimaritrine. Cette molécule est connue sous les dénominations suivantes :

- Scutellareine 4,7-diméthyl éther,
- 5,4'-dihydroxy 6,7-diméthoxyflavone,
- 10 - Cirsistakaogenine,
- Scrophuleine,
- 5-hydroxyapigenine 6,7-diméthyl éther.

La cirsimaritrine est rapportée dans beaucoup de plantes cultivées telles que
 15 *Salvia tomentosa* (famille des Lamiacées), *Salvia officinalis*, *Lippia citriodora* (famille des Verbenacées), mais également à l'état sauvage dans *Sideretis sventenii* (famille des Lamiacées), *Ocimum gratissimum*, variété *gratissimum* (famille des Lamiacées), cette liste n'étant pas limitative.

20 En d'autres termes et selon une première caractéristique, l'invention concerne l'utilisation de la molécule de formule suivante :



avec R = glucose ou H, pour la fabrication d'une composition destinée à activer la
 25 lipolyse.

Comme déjà dit, l'activation de la lipolyse ne s'exercerait pas par la stimulation directe de la lipolyse, mais par levée de l'inhibition permanente s'exerçant sur la lipolyse par blocage des récepteurs A1 présents à la surface des adipocytes.

Cette utilisation peut être thérapeutique ou non thérapeutique.

10 Dans le cadre de l'invention, l'utilisation est avant tout non thérapeutique par application topique localisée de la cirsimarine ou de la cirsimaritrine, pour le traitement de la cellulite.

15 L'invention concerne donc l'utilisation de la molécule précitée dans une composition cosmétique destinée au traitement par voie topique, de la cellulite.

Font également partie de l'invention les compositions cosmétiques comprenant en tant qu'actif, de la cirsimarine ou la cirsimaritrine correspondant aux formules évoquées précédemment.

20

Pour être efficace, la concentration en cirsimarine ou cirsimaritrine dans la composition cosmétique est comprise entre 0,0005 et 10 % en poids, avantageusement entre 0,05 et 5 % en poids.

25

Dans un mode de réalisation particulier, la cirsimarine se présente sous la forme d'un extrait végétal sec ou liquide, de préférence de *Microtea debilis*. Lorsque l'extrait se présente sous forme sèche, celui-ci représente entre 0,005 et 20 %, avantageusement entre 0,1 et 10 % en poids de la composition. Lorsque l'extrait se présente sous forme liquide, celui-ci représente entre 0,1 et 20 %, avantageusement entre 0,5 et 10 % en poids de la composition.

30

En pratique, l'extraction est effectuée à partir de la plante entière séchée puis broyée, dans un solvant polaire utilisable dans une application cosmétique topique, donc en milieux aqueux, alcoolique ou glycolique. Généralement, le solvant polaire est choisi dans le groupe comprenant l'eau, l'éthanol, les glycols tels que propylène-glycol, butylène-glycol, seuls ou en mélange, l'éthanol restant cependant l'un des solvants préférés.

10 Le Demandeur a par ailleurs mis en évidence l'existence d'une synergie entre la cirsimarine ou la cirsimaritrine et les bases xanthiques, telle que par exemple la caféine, sur la lipolyse.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition cosmétique de l'invention contient donc en outre une base xanthique, en particulier de la caféine.

En pratique, la caféine représente entre 0,1 et 10% de la composition, en poids.

20 La composition sera en outre généralement formulée sous forme par exemple de gel, lait, crème, sérum, microémulsion...

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que par exemple les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeurs et les matières colorantes.

30 L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique de la cellulite, consistant à appliquer localement une quantité efficace de la composition cosmétique par voie topique.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront bien de l'exemple de réalisation suivant à l'appui des figures annexées.

La figure 1 est un schéma illustrant la régulation de la lipolyse dans les adipocytes.

La figure 2 représente l'activité lipolytique de la cirsimarine par rapport à des molécules témoin (caféine, théophylline, noradrénaline).

La figure 3 représente l'activité lipolytique de l'association cirsimarine/caféine par rapport à la caféine seule.

Exemple 1 : fabrication d'un extrait de *Microtea debilis*

La plante entière séchée provient de d'Amérique du Sud. Cette plante est broyée jusqu'à obtention d'une poudre.

L'extraction de la plante broyée est réalisée dans un mélange éthanol 96,2° H₂O (80/20) ; volume/volume à température ambiante sous agitation magnétique à l'abri de la lumière, durant 6 heures.

L'extrait est ensuite filtré sur filtre nylon puis sur membrane de cellulose (jusqu'à 0,22 microns).

Exemple 2 : Activité lipolytique de la cirsimarine

Cet essai in vitro sur adipocytes isolés montre l'activité lipolytique de la cirsimarine extraite de *Microtea debilis*.

2.1/ Matériel et méthodes

La plupart des réactifs utilisés proviennent de chez SIGMA-ALDRICH

a. Références positives et produits à évaluer

- *Noradrénaline* (syn. Norépiphrédrine NE) : cette molécule, de masse molaire 319,3 g, est évaluée à la concentration finale de 1 μ M dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.
- *Caféine* : cette molécule, de masse molaire 194,2 g, est évaluée à la concentration finale de 0,5 mM dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.
- *Théophylline* : cette molécule de masse molaire 180,2 est évaluée à la concentration finale de 0,5 mM dans du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.
- *Cirsimarine* : cette molécule de masse molaire 476,44 est testée à 0,5 mM et 0,1mM. Cette molécule est tout d'abord solubilisée dans un mélange de solvants : NaOH 0,2 M/DMSO (95/5 ; v/v).

b. Milieu de réaction

Les réactions ont lieu dans une solution tampon de KREBS-RINGER bicarbonate contenant 4 % d'albumine délipidée (masse/volume), de pH = 7,4. L'albumine délipidée fixera les acides gras libérés lors de la lipolyse ; cette précaution est importante car ils rétro-inhibent la lipolyse. Les deux solutions tampons sont portées à 37°C.

c. Préparation des adipocytes et mise en œuvre de la réaction

Le tissu adipeux épидидymal est prélevé sur des rats. Il est placé dans du tampon KREBS-RINGER bicarbonate à 4 % d'albumine et à pH 7,4, auquel on aura rajouté 188 unités de collagénase/mL pour digérer le réseau de collagène qui soutient le tissu adipeux.

La digestion dure environ une heure à 37°C sous agitation. Elle est arrêtée en diluant fortement la collagénase par des rinçages successifs de la suspension adipocytaire avec du tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine.

Sur la lame de MALLASSEZ, on réalise ensuite 8 numérations de la suspension adipocytaire obtenue. La moyenne de ces 8 numérations sert à répartir la solution d'adipocytes dans les tubes de réaction à la concentration d'environ 150 000 cellules par mL.

5

Les tubes de réaction utilisés sont des tubes EPPENDORF® de 2 mL. Si A est le volume en μL de solution d'adipocytes nécessaire pour avoir la concentration de 150 000 cellules/mL et B le volume en μL de solution mère de la molécule à tester, on met d'abord dans le tube EPPENDORF® $(1\,000-A-B)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER à 4 % d'albumine, puis les B μL de solution mère de la molécule à tester. On complète ensuite le volume du tube à 1 mL en déposant délicatement à la surface le volume nécessaire à la solution d'adipocytes A.

Tous les essais sont répétés 3 fois. Pour que la réaction ait lieu, les tubes sont placés au bain-marie à 37°C, sous agitation latérale douce. La réaction est arrêtée au bout d'une heure, en plongeant les tubes dans de la glace.

Pour connaître la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon KREBS-RINGER ainsi que la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon KREBS-RINGER contenant le solvant de dissolution de la cirsimarine, on réalise des tubes de contrôle. Huit tubes EPPENDORF® de 2mL sont préparés avec A μL de solution d'adipocytes et $(1\,000-A)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER ; quatre tubes sont préparés avec A μL de solution d'adipocytes, B μL de solvant de dissolution de la cirsimarine et $(1\,000-A-B)\mu\text{L}$ de tampon KREBS-RINGER.

25

Quatre des huit tubes contenant le tampon KREBS-RINGER et la solution d'adipocytes sont mis directement sur la glace (tubes 00). Les quatre tubes restants (tubes 0 Ref) ainsi que les quatre tubes contenant le tampon KREBS-RINGER, la solution d'adipocytes et le solvant de dilution de la cirsimarine (tubes 0 solvant), sont mis au bain-marie et traités comme les tubes de réaction.

30

L'activité lipolytique est mesurée par la quantité d'acides gras libres ; on emploie pour cela un kit de dosage colorimétrique NEFA C (Non Esterified Fatty Acid / Colorimetric) commercialisé par WAKO® Chemical GmbH.

5 2.2/ Résultats

La quantité d'acides gras libres présente dans les tubes 0 moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon. La quantité d'acides gras libres présents dans les tubes 0 solvant moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse basale des adipocytes dans le tampon contenant le solvant de dissolution de la cirsimarine. La quantité d'acides gras libérée dans les tubes de réaction moins celle présente dans les tubes 00 correspond à la lipolyse induite par molécules étudiées.

Les résultats apparaissent figure 2.

15 2.3/ Conclusions

Comme le montre cette figure, la cirsimarine a une activité lipolytique avérée in vitro, dans les conditions de l'essai.

Le solvant de dilution de l'extrait de *Microtea debilis* n'a pas d'incidence sur la lipolyse basale.

Exemple 3 : Composition cosmétique

Exemples de formules amincissantes :

25 *Gel minceur corps*

Composition	% p/p
Carbomer	0,2
Butylene glycol	12,0
Phenoxyethanol, methylparaben, butylparaben, ethylparaben, propylparaben	1,0
Hydroxide de sodium (10% sol.)	0,4
Alcool	20,0
Ethoxydiglycol	4,0
Extrait liquide de cirsimarine	5,0
Glyceryl polymethacrylate et propylene glycol	10,0
Eau	Qsp 100,0

Lait Corporel Minceur

Composition	% p/p
PEG-6 stearate et ceteth-20 et steareth-20	8,0
Propylene Glycol Dipelargonate	10,0
Acide stearic	1,0
Huile de castor hydrogénée	1,0
Huile de noyaux d'abricots	3,0
Dimethicone	2,0
Tocopheryl acetate	0,5
Polydecene	3,0
Cyclomethicone	3,0
Phenoxyethanol, methylparaben, butylparaben, ethylparaben et propylparaben	1,0
Carbonier	0.15
Gomme de xanthane	0,3
Ethanol	5,0
Glycerine	3,0
Hydroxide de sodium (10% sol.)	0,3
Extrait liquide	3,0
Acide ascorbique	0,05
Parfum	0,4
Eau	Qsp 100,0

5 Exemple 4 : action synergique de la cirsimaritrine et de la caféine

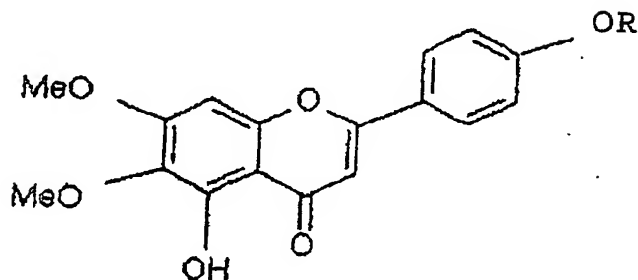
Dans cet exemple, on compare l'activité lipolytique de l'association cirsimarine/caféine par rapport à la caféine seule sur des adipocytes humains isolés dans les mêmes conditions que dans l'exemple 2. Les résultats sont représentés sur

10 la figure 3.

Comme le montre cette figure, la libération d'acides gras est bien supérieure avec une quantité donnée (0.11 mM) de l'association cirsimaritrine/caféine par rapport à une même quantité de caféine (0.11 mM).

REVENDICATIONS

- 5 1/ Utilisation de la molécule active de formule suivante :



avec R = H ou glucose, pour la fabrication d'une composition destinée à activer la lipolyse.

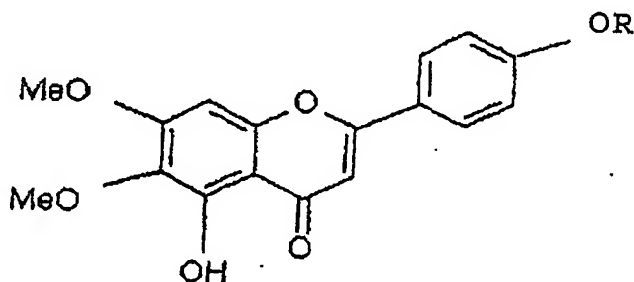
- 10 2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lorsque le radical R est une molécule de glucose, la molécule correspond à la cirsimarine.
- 3/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un atome d'hydrogène, la molécule correspond à la cirsimarine.

15

- 4/ Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 dans une composition cosmétique destinée au traitement par voie topique de la cellulite.

- 5/ Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient en tant qu'actif, la

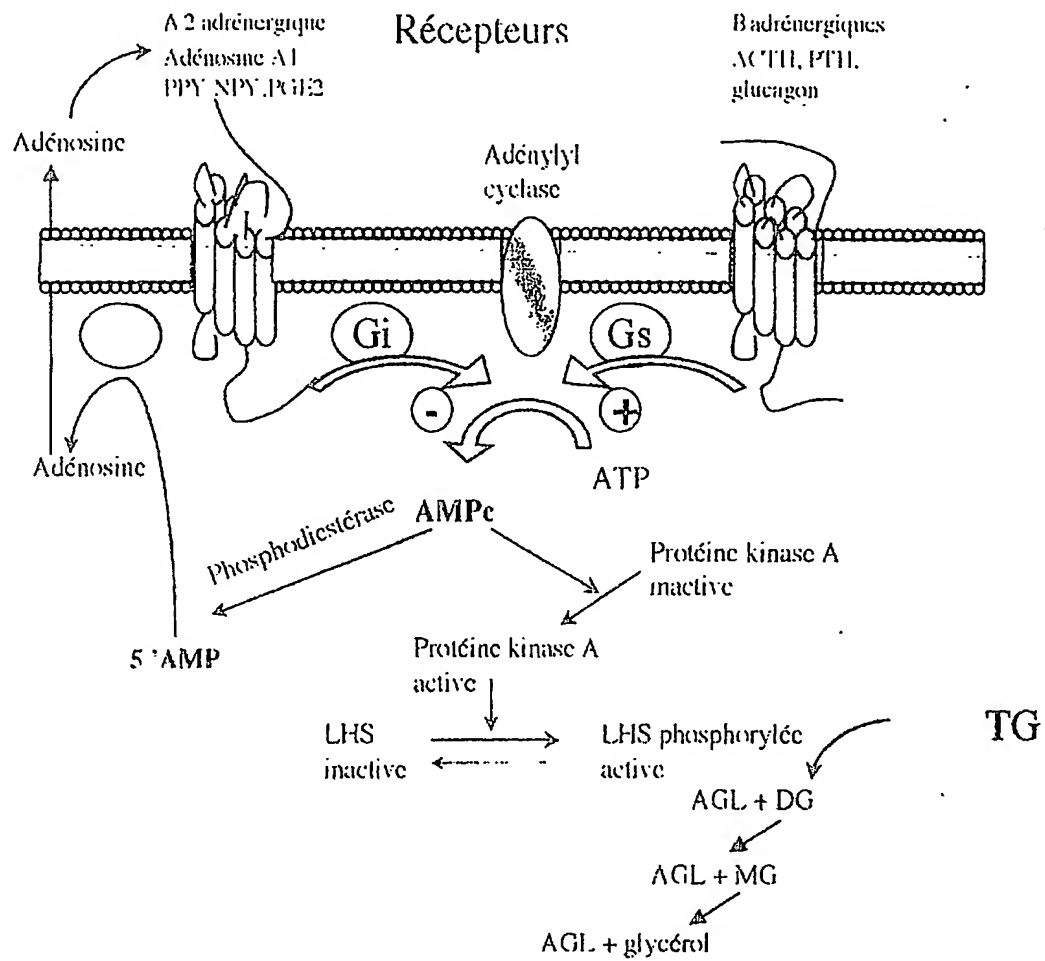
20



R=H, R=glucose.

- 5 6/ Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un glucose, il s'agit de cirsimarine.
- 7/ Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que lorsque le radical R est un hydrogène, il s'agit de cirsimaritrine.
- 10 8/ Composition cosmétique selon la revendication 5, caractérisée en ce que la concentration en actifs est comprise entre 0,0005 et 10 % en poids.
- 9/ Composition cosmétique selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'actif se présente sous la forme d'un extrait végétal.
- 15 10/ Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'extrait végétal est un extrait de *Microtea debilis*.
- 20 11/ Composition cosmétique selon la revendication 9, caractérisée en ce que lorsque l'extrait se présente sous forme sèche, il représente entre 0,005 et 20 % en poids de la composition.
- 25 12/ Composition cosmétique selon la revendication 9, caractérisée en ce que lorsque l'extrait se présente sous forme liquide, il représente entre 0,1 et 20 % en poids de la composition.
- 13/ Composition cosmétique selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de plante entière.
- 30 14/ Composition cosmétique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une base xanthique.

- 15/ Composition cosmétique selon la revendication 14, caractérisée en ce que la base xanthique est de la caféine.
- 5 16/ Composition selon la revendication 15, caractérisé en ce que la caféine représente entre 0.1 et 10% en poids de la composition
- 17/ Composition cosmétique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un véhicule cosmétiquement acceptable.
- 10 18/ Procédé de traitement de la cellulite consistant à appliquer localement une quantité efficace de la composition cosmétique objet des revendications 5 à 17, par voie topique.
- 15 Déposant : GATTEFOSSE S.A.
Mandataire : Cabinet LAURENT ET CHARRAS

FIGURE 1

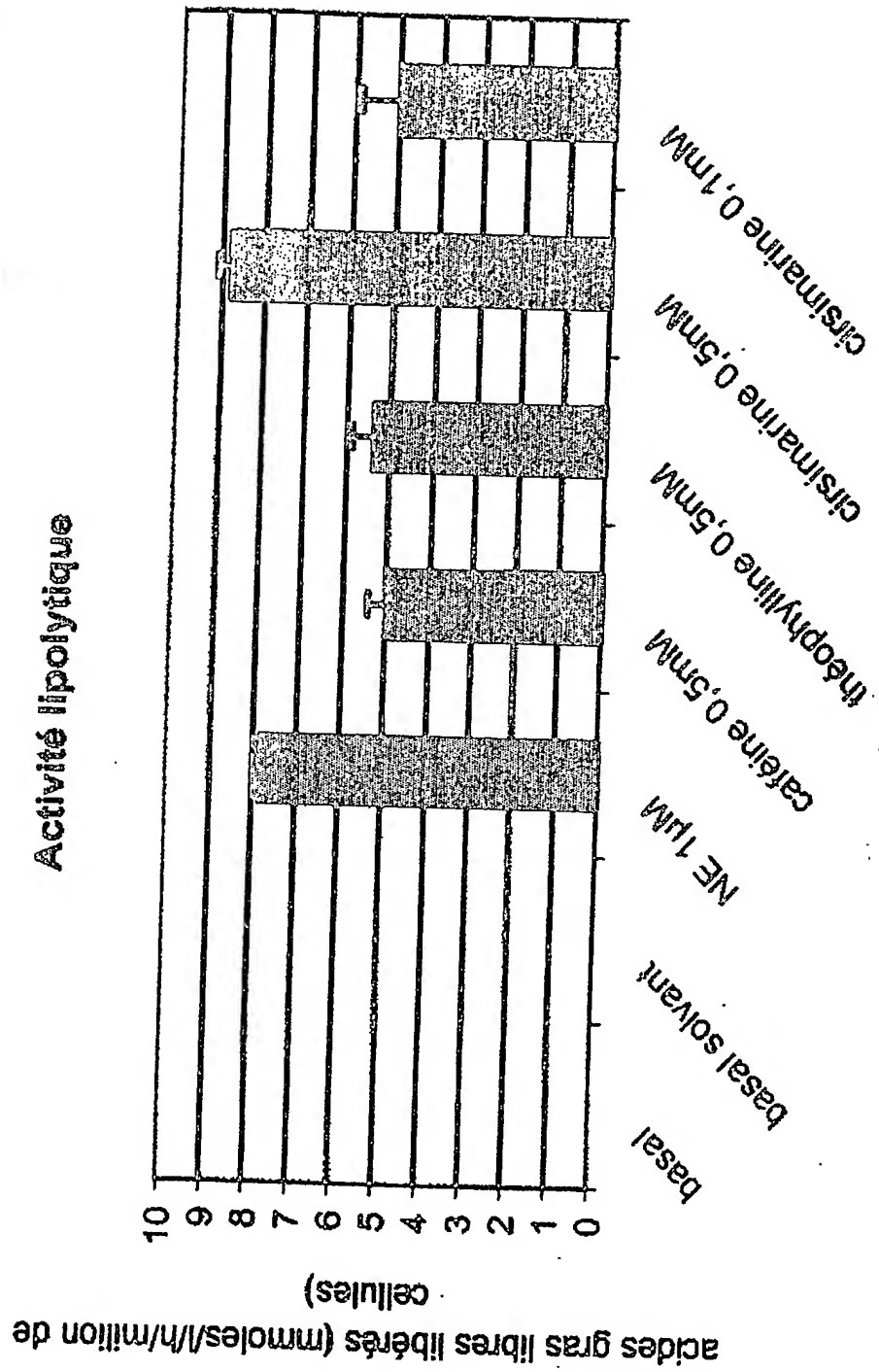


FIGURE 2

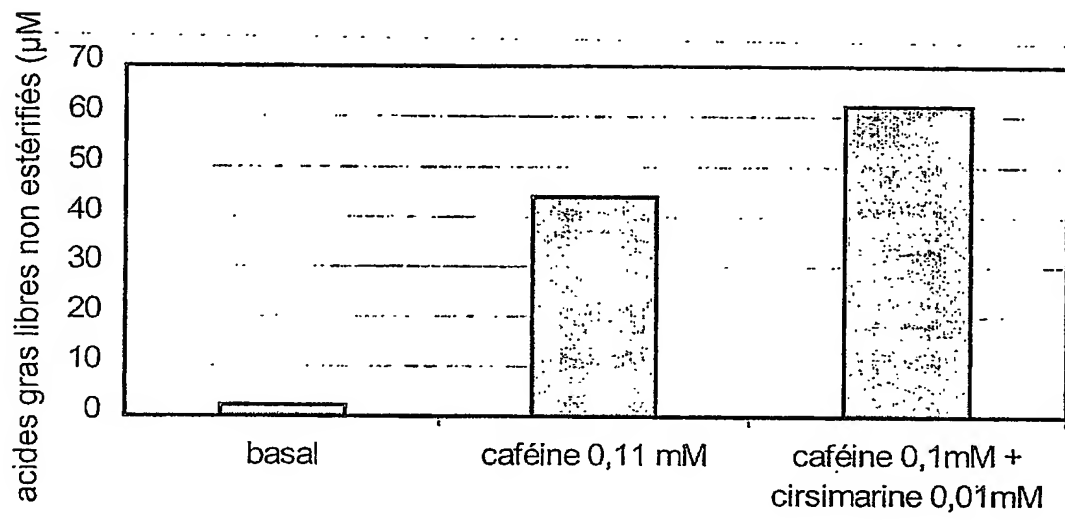


FIGURE 3

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

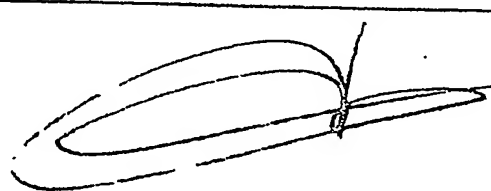
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../1..

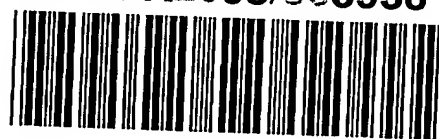
(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		G52-B-19758 FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 00197
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
COMPOSITION COSMETIQUE A BASE DE CIRSIMARINE		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
GATTEFOSSE S.A. B.P. 603 69804 SAINT PRIEST Cédex		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		GELOËN
Prénoms		Alain
Adresse	Rue	8 bis Rue des Lilas
	Code postal et ville	[6 19 10 18] LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		DEMARNE
Prénoms		Frédéric
Adresse	Rue	Résidence Cadenelle 122 Rue du Commandant Rolland
	Code postal et ville	[1 13 10 18] MARSEILLE
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		GIROTTI
Prénoms		Catherine
Adresse	Rue	4 Montée des Epies
	Code postal et ville	[6 19 10 15] LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
 Bruno VUILLERMOZ, Mandataire		

PCT/FR2003/003938



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.